

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

Erfahrungen mit Colestyramin bei der Behandlung der Fettsucht

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Ulrich Gandela

aus

Bamberg

D 29

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Professor Dr. Dr. H. Pauly

Referent: Professor Dr. G. Berg

Korreferent: Professor Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 30.1.1973

MEDIZIN UND ERNÄHRUNG

Ärztliche Monatsschrift
Organ der Internationalen
Gesellschaft für parenterale
Ernährung

Schriftleitung:
Prof. Dr. G. Berg, Erlangen
Dr. J. Papenberg, Heidelberg
Prof. Dr. K. Schreier, Nürnberg

Jg. 12/1971, Heft 8, S. 177–181

Erfahrungen mit Colestyramin bei der Behandlung der Fettsucht

Von G. Berg und U. Gandela

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. L. Demling)



Berichtigung

In Heft 8 Med. u. Ernähr. 1971 S. 179, wurden in dem Beitrag Berg und Gandela „Erfahrungen mit Colestyramin bei der Behandlung der Fettsucht“ die Legenden der Abbildungen 2 und 3 vertauscht. Die Legende unter Abb. 2 gehört zu Abb. 3, die der Abb. 3 zu Abb. 2.

Zusammenfassung

Bei zwanzig Patienten, die mit Colestyramin behandelt wurden, konnte eine Gewichtsreduktion erreicht werden. Es zeigte sich ferner, daß eine konsequent durchgeführte Diät, verbunden mit einer entsprechenden Motivation, für den Erfolg erheblich ist. Beeinflussungen dieses Anionenaustauschers auf den Kohlehydratstoffwechsel wurden nicht beobachtet, dagegen Veränderungen im Fettstoffwechsel. In Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur konnte der den Cholesterinspiegel senkende Effekt von Colestyramin auch bei der vorliegenden Untersuchung nachgewiesen werden. Die Werte der Gesamtlipide schwankten. Bei den verwendeten hohen Dosen (bis zu 40 g/die) nahm der Stuhlfettgehalt in keinem der Fälle zu, eine Steatorrhoe trat nicht ein. Eine Verlängerung der Prothrombinzeit als Zeichen einer schlechteren Absorption von Vitamin K wurde bei keinem der mit Colestyramin behandelten Patienten beobachtet. Die histologischen Befunde von Leber und Dünndarm blieben während der Therapie konstant. Bei 6 der 20 Probanden kam es infolge der höheren Dosierung zu schlecht beeinflussbaren Obstipationen und gastrischen Beschwerden.

Summary

Weight loss was achieved in patients treated with colestyramin. Furthermore, it was shown that a consistently maintained diet together with the appropriate motivation were instrumental in attaining success. No influences of this anion exchange on carbohydrate metabolism were observed but changes in the fat metabolism were. The cholestrin level reducing effect of colestyramin was also demonstrated in the present investigations and in conformity with the data given in the literature. The values for total lipids varied. With the high doses used (up to 40 gm/day) the stool fat content did not increase in any of the cases and steatorrhea did not occur. Increase of the prothrombin time as a sign of poor Vitamin K absorption was not observed in any of the patients treated with colestyramin. Histological findings from the liver and small intestine remained constant throughout the therapy. Six of the twenty subjects showed quite persistent constipation and gastric complaints as a result of the high dosages.

Die Fettsucht ist eine Krankheit, deren Ätiologie und Pathogenese auch heute weitgehend unbekannt sind. Zwar findet man in manchen Fällen Hinweise auf endokrine Fehlregulationen, diese Formen stellen aber mit etwa 5 % (Bansi, 26) nur einen geringen Prozentsatz aller sich manifestierenden Krankheitsbilder dar. Das größere Krankenkol-

lektiv ist demgegenüber in seiner Ätiologie und Pathogenese nicht stichhaltig zu klären. Diese Krankheitserscheinungen werden deshalb — in Anlehnung an die nicht geklärten Hypertonieformen — als essentielle Fettsucht bezeichnet (16). Umwelteinflüsse, genetische Störungen, psychische Fehlentwicklungen, Hypomotilität und Überernährung werden als Faktoren für die Entstehung der Fettsucht diskutiert. Die Beantwortung der Fragen nach der Genese von essentiellen Fettsuchtformen wird seit den vierziger Jahren in zunehmendem Maße dringlicher. Statistiken amerikanischer Lebensversicherungsgesellschaften mit großen Stichproben zeigen einen deutlichen Anstieg des mittleren Körpergewichtes der Bevölkerung. *Grosse-Brockhof* (17) beobachtete in seiner Krankenhausstatistik über den Zeitraum von 1931 bis 1951, daß die Zahl der Übergewichtigen in den Zeiten der Nahrungsbeschränkung abnahm, jedoch nach 1949 bis 1959 wieder stark zunahm. *Ries* (18) vergleicht Zahlen, die er 1966/67 ermitteln konnte, mit älteren, die bis in das Jahr 1926 zurückreichen. Dabei kommt er zu dem Ergebnis, daß die Durchschnittsgewichte der jetzigen Bevölkerung ungewöhnlich hoch seien. Diese Untersuchungen zeigen, daß das Problem des Übergewichtes, in dem sich die Fettsucht manifestiert, an Bedeutung zunimmt, und eine spezifische Erscheinung der Wohlstandsgesellschaft darstellt. Die allgemein bekannten Krankheitsbilder der zivilisierten Welt treten in enge Beziehung zur Fettsucht. Hypertonie, Diabetes mellitus im Alter, Arteriosklerose (Herzinfarkt, Apoplexie), Fettleber usw. können Begleit- oder Folgeerscheinungen bestehenden Übergewichtes sein. In den USA wird die Fettsucht als Gesundheitsfeind Nr. 1 angesehen, Krebs und Infektionskrankheiten rangieren erst an zweiter und dritter Stelle. Eine Berechnung *Jolliffe's* (19) verdeutlicht die Situation: Die Entdeckung eines Krebsmittels würde die Lebenserwartung in den USA um zwei Jahre verlängern, die Normalisierung des Körpergewichtes jedoch um vier Jahre! Die Suche nach geeigneten Maßnahmen zur erfolgreichen Reduzierung des Übergewichtes ist eine vordringliche Aufgabe der Forschung geworden. Die Therapie erfolgt in den meisten Fällen nur symptomatisch. Man versucht, die einzelnen, oben angeführten, beeinflussenden Faktoren auszuschalten. Bewegungskuren, Behandlung mit Psychopharmaka in Form der Appetitzügler, Versuche der Psychoanalyse bieten sich an. Doch der Erfolg ist stark vom Willen des Patienten abhängig, denn er selbst muß die Kalorienzufuhr kontrollieren.

Zielsetzung

Bei jeder Therapie muß also eine bilanzierte Ernährung die wichtigste Rolle einnehmen. So verbindet *Ries* (20) in seinem Vorschlag eine Reduktionskost von 1500 kcal mit drei bis vier Appetitzüglerkuren über zehn bis zwölf Wochen pro Jahr. Er meint, diese Therapieform könne auch unter ambulanter Kontrolle Erfolg haben. Die direkte Einschränkung der Kalorienzufuhr bildet den Hauptfaktor der symptomatischen Therapie, denn — das bestätigen neuere Untersuchungen von *Keading* und *Rohmann* (21) — Übergewichtige verzehren mehr als Normalgewichtige, wobei der Übergewichtige 66 % seiner täglichen Gesamtkalorienzufuhr in der zweiten Tageshälfte zu sich nimmt. Auf dieser Konzeption, Unterbindung der Mehrzufuhr von Kalorien, basieren die nachfolgend mitgeteilten Untersuchungen. Colestyramin (Quantalan®)* ist das Chloridsalz eines basischen Anionenaustauschers mit quaternären Ammoniumgruppen, die an einem hochmolekularen Polystyrolgerüst gebunden sind (11, 12). Dieses Kunstharz tauscht, wenn es bei oraler Applikation in den Darm gelangt, aufgrund seiner starken Affinität das Chlorid mit den Gallensäuren aus und bildet so einen unlöslichen, nicht absorbierbaren Komplex, der mit den Faeces ausgeschieden wird (12). Die ins Darmlumen gelangenden Gallensäuren werden abgefangen, so daß dadurch eine unzulängliche Emulgierung der Fette und eine mangelhafte Micellenbildung eintritt, die die Fettresorption reduzieren (16). Eine gewisse Verringerung der Fettaufnahme in den Stoffwechsel ist also die Folge einer Behandlung mit Colestyramin. Da die Fette in unserer Nahrung die größten Kalorienlieferanten sind, und Übergewichtige, wie *Lang* und *Ranke* (22) festgestellt haben, mehr Fette auf Kosten der Kohlehydrate aufnehmen, ist die Grundlage zur Fragestellung gelegt, inwiefern Colestyramin einen Einfluß auf die Gewichtsabnahme bei Adipösen hat.

Kasuistik und Untersuchungsmethodik

Die vorliegende Untersuchung befaßt sich mit einer Stichprobe von 30 Patienten, deren Körpergewicht mindestens 20 % über dem nach der Broca-Formel (Körpergröße — 100 = Sollgewicht) errechneten Sollgewicht lag. Das Alter der

* Für die Überlassung von Quantalan danken wir der Firma Lappe/Bensberg.

Patienten erstreckte sich von 16 bis 70 Jahren und betrug durchschnittlich 36 Jahre. Die Untersuchungszeit schwankte zwischen 4 und 43 Wochen, die durchschnittliche Behandlungsdauer ließ sich auf 16,4 Wochen berechnen. Bei der Auswahl der Patienten wurden schwerwiegende Krankheitsbilder ausgeschlossen und nur solche in die Stichprobe aufgenommen, deren Fettsucht nach Ausschluß endokriner Störungen auf alimentäre Faktoren zurückzuführen war.

Zur Einschätzung der Wirksamkeit von Colestyramin wurde das Patientenkollektiv in drei Untersuchungsgruppen aufgeteilt:

Gruppe A (10 Patienten) erhielt eine 800 kcal-Diät und wurde gleichzeitig mit Colestyramin behandelt,
Gruppe B (10 Patienten) diente als Kontrollgruppe und wurde auf eine 800 kcal enthaltende Diät gesetzt,
Gruppe C (10 Patienten) wurde bei freier Kost mit Colestyramin behandelt.

Das Untersuchungsprogramm sah vor:

1. Gewichtskontrolle des Patienten,
2. Bestimmung des Stuhlfettgewichtes und Stuhlfettgehaltes,
3. Beobachtung des Elektrolythaushaltes,
4. Bestimmung der Gesamtlipide,
5. Bestimmung des Gesamtcholesterins,
6. Beobachtung des Prothrombinindex,
7. Beurteilung der Kohlehydrat-Stoffwechsellaage
mit Hilfe: a) des Rastinontests
b) der Glucosebelastung
8. Magenresektionsanalyse (Betazoltest),
9. Leberpunktion,
10. Dünndarmbiopsie;

Ein stationärer Aufenthalt der Patienten von ein bis zwei Wochen ging der Behandlung voraus, damit die Anfangsuntersuchung ohne Medikament oder Diät durchgeführt, die Patienten in ihre Diät eingeführt werden und die Einnahme von Colestyramin unter Kontrolle beginnen konnten. Die Anfangsdosen schwankten zwischen 20 bis 40 g/die, als Dauertherapie wurden 40 g/die nicht überschritten. Die Durchführung aller Punkte des Programmes wurde angestrebt, doch traten immer wieder Schwierigkeiten dabei auf, da z. B. manche Patienten eine Leberpunktion oder andere Eingriffe ablehnten. Nach der Entlassung aus

der stationären Behandlung wurden sie alle zwei Wochen zur ambulanten Blutentnahme und Gewichtskontrolle einbestellt. Auch in diesem Untersuchungsabschnitt konnten nicht alle Patienten regelmäßig beobachtet werden, da sonst soziale Härtefälle aufgetreten wären, wie z. B. durch zu weite Anreise und unzumutbaren Verdienstausschlag. Dennoch konnten bei allen Patienten die Kontrolluntersuchungen jeweils vier Wochen nach Beginn der Behandlung durchgeführt werden.

Ergebnisse

a) Körpergewicht

Da die Untersuchungsperioden bei den einzelnen Patienten aus den oben genannten Gründen schwankten, konnten keine statistischen Aussagen über den Verlauf der Gewichtsabnahme in den einzelnen Gruppen gemacht werden. Es konnte aber exakt bestimmt werden, wie sich der Gewichtsverlust in den ersten vier Wochen der Behandlung in den einzelnen Stichproben gestaltet und zueinander verhält. Der Kolmogoroff-Smirnow-Test zeigt, daß sich diese Untersuchung normal verteilt. Die einfache Varianzanalyse mit Hilfe des Duncan-Testes ergibt keinen signifikanten Unterschied auf dem 5% Niveau zwischen den Mittelwerten der Gewichtsabnahme in den einzelnen Gruppen nach den ersten vier Wochen. Dabei sind die Differenzen der Mittelwerte der Gruppen A (800 kcal + Colestyramin) und B (800 kcal) kleiner als die der Mittelwerte der Gruppen B und C (freie Kost + Colestyramin) und C und A (vgl. Abb. 1).

Mit Hilfe der eben erwähnten statistischen Verfahren läßt sich auch eine Aussage über die mittlere Gewichtsabnahme pro Woche in den einzelnen Gruppen machen. Hier ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im 5% Niveau. Die Differenzen der Mittelwerte der beiden mit Colestyramin behandelten Gruppen zur Kontrollgruppe B sind hierbei annähernd gleich (vgl. Abb. 2).

b) Kohlenhydratstoffwechsel

Die Beurteilung der Kohlenhydratstoffwechsellaage bei den Patienten, die unter der Behandlung mit Colestyramin standen, wurde mit Hilfe des Zweistundenwertes des Glucosetoleranz- und des Rastinon-Testes vorgenommen. In allen Fällen ergaben sich bei den Tests keine pathologischen Veränderungen.

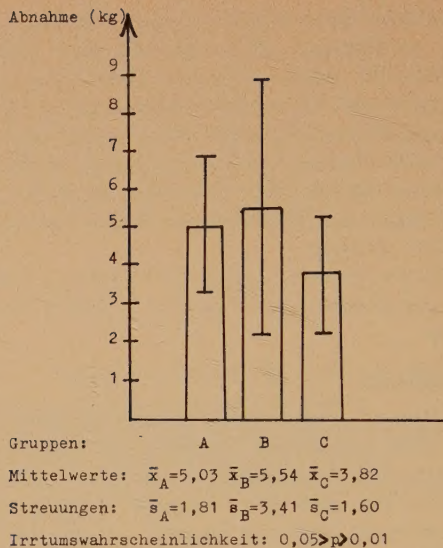


Abb. 1. Gewichtsabnahme in den ersten vier Wochen der Behandlung

Gruppe A (800 kcal + Colestyramin)

Gruppe B (800 kcal)

Gruppe C (freie Kost + Colestyramin)

c) Fettstoffwechsel

1. Serumbefunde

Das Serum-Gesamtcholesterin nahm in den mit Colestyramin behandelten Gruppen ab. Die Varianzanalyse zeigt, daß ein signifikanter Unterschied im 5% Niveau zwischen der Abnahme in der Gruppe A und der Kontrollgruppe B besteht. Bei der Gruppe C konnte dieser Unterschied nicht gefunden werden. Doch macht die graphische Darstellung deutlich, daß in dieser Gruppe der Cholesterinspiegel abgenommen hat. (vgl. Abb. 3)

Im Gegensatz zum Verhalten des Gesamtcholesterins war das der Gesamtlipide, bezogen auf die ersten vier Wochen, nicht so klar einzustufen. Die Werte schwankten erheblich, so daß sich infolge der starken Streuung keine signifikanten Unterschiede ergaben.

2. Stuhlbefunde

Die bei diesen Dosen (40 g/die) eintretenden Absorptionsstörungen für Fette, wie sie in der Literatur beschrieben werden (11, 24, 25), konnten wir nicht bestätigen. Die Stuhl-

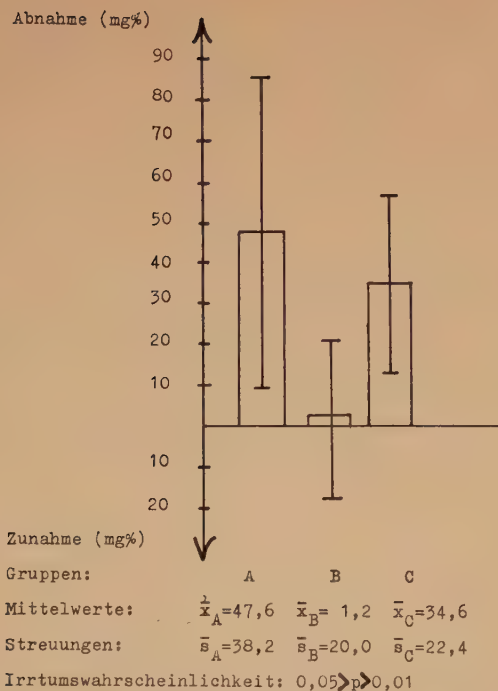


Abb. 2. Mittlere Gewichtsabnahme pro Woche während der gesamten Behandlungszeit

Gruppe A (800 kcal + Colestyramin)

Gruppe B (800 kcal)

Gruppe C (freie Kost + Colestyramin)

gewichte zeigten keine Zunahme im Sinne von Massenstühlen bei Steatorrhoe. Eine erhöhte Fettausscheidung konnte nicht beobachtet werden.

3. Vitamin K

Eine Veränderung des Prothrombinindex, die durch eine beeinträchtigte Vitamin K Resorption (verursacht von Colestyramin) bedingt sein könnte (10), wurde bei keinem der zwanzig Patienten festgestellt, auch nicht bei denen mit hohen Dosen während einer Langzeittherapie. Er blieb bei allen konstant. Eine zusätzliche Substitution von Vitamin K wurde nicht durchgeführt.

d) Serumelektrolyte

Die Serumelektrolyte blieben immer im Normbereich. Ein Einfluß von Colestyramin auf den Elektrolythaushalt konnte somit nicht beobachtet werden.

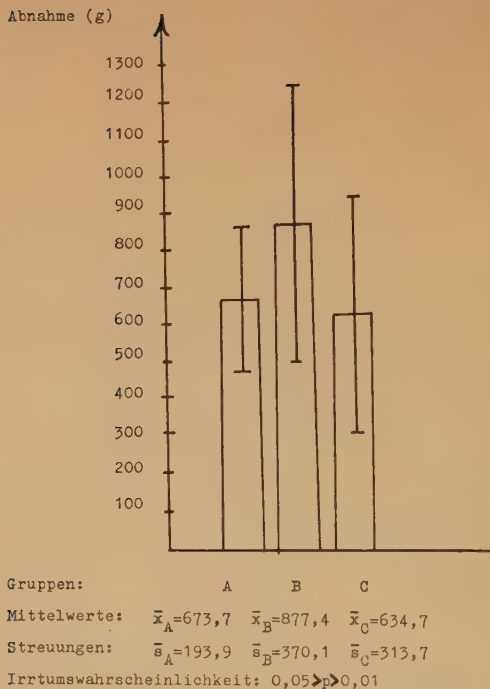


Abb. 3. Änderung des Cholesterinspiegels in den ersten vier Wochen der Behandlung

Gruppe A (800 kcal + Colestyramin)

Gruppe B (800 kcal)

Gruppe C (freie Kost + Colestyramin)

e) Leberbefunde

Histologisch zeigte sich meist das Bild einer Leberepithelverfettung mit Mesenchymaktivierung bis zum Vollbild einer Fettleber. Bei den Kontrollpunktionen konnte bei zwei Patienten der Gruppe A ein leichter Rückgang der Leberverfettung festgestellt werden, in Gruppe B und C bei jeweils einem Patienten. In der Gruppe C wurde bei zwei Probanden eine weiter fortschreitende Verfettung registriert. In den meisten Fällen blieb aber der durch die erste Punktion gesicherte Befund über die Behandlungszeit bestehen.

f) Dünndarmbefunde

Die aus der Region der Flexura duodeno-jejunalis entnommenen Schleimhautpartikel blieben während der Colestyraminbehandlung histologisch normal. Es zeigte sich keinerlei Veränderung an den Zotten.

g) Magenbefunde

Ein Einfluß von Colestyramin auf die Magensekretion während der Behandlung konnte mit Hilfe des Betazoltests nicht abgegrenzt werden.

h) Subjektive Angaben

Trotz der hohen verwendeten Dosen von bis zu 40 g/die waren bei vierzehn der zwanzig behandelten Patienten keine direkten subjektiven Beschwerden zu erfahren. Kleinere Obstipationen konnten durch obstreiche Kost (geriebene Äpfel) oder Fruchtsäfte, zum Auflösen von Colestyramin verwendet, beherrscht werden. Bei den anderen sechs Patienten ließen sich Übelkeit und Obstipation nicht durch Abführmittel oder einschleichende Dosierung beseitigen oder bessern. Bei drei Patienten mußte die Behandlung wegen dieser Erscheinung abgebrochen werden.

Diskussion

Die Auswertung des Gewichtsverhaltens in den ersten vier Wochen und der mittleren Gewichtsabnahme pro Woche ergaben zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Es fällt jedoch auf, daß die Gruppe B 0,51 kg mehr an Gewicht verlor als die Gruppe A. Falls Colestyramin bei einer 800 kcal-Diät keine verstärkende Wirkung mehr auf die Gewichtsreduktion ausüben sollte, so müßte hier der Unterschied geringer oder gar nicht vorhanden sein. Die festgestellte Differenz könnte die Vermutung zulassen, daß die Patienten der Gruppe B strenger ihre Diät einhielten als die der Gruppe A. Die Differenz zwischen den Gruppen C und A (1,21 kg) und zwischen Gruppe C und B (1,72 kg) könnten ihre Erklärung darin finden, daß die hemmende Wirkung von Colestyramin auf die Fettresorption nicht groß genug für eine Gewichtsreduktion bei freier Kost war, oder daß der angestrebte Gewichtsverlust bei unterdrückter Fettresorption durch die Kalorienzufuhr von Kohlenhydraten beeinträchtigt wird. Der Verdacht einer schlechter eingehaltenen Diät in Gruppe A scheint sich bei der Betrachtung der mittleren Gewichtsabnahme pro Woche, die jeweils für die ganze Behandlungszeit ermittelt wurde, noch zu verdichten. Gruppe A und C unterscheiden sich um 39 g, während die Differenzen von Gruppe A zu B 204 g und von Gruppe C zu B 243 g betragen. Diese Ergebnisse lassen erkennen, daß bei der Behandlung mit Colestyramin in hoher Dosierung (30 bis 40 g/die) eine Gewichtsreduktion eintritt, die, wie das

Ergebnis der Kontrollgruppe B zeigt, von einer konsequent durchgeführten Diät mit 800 kcal deutlich unterstützt wird. Eine Gewichtsreduktion durch Colestyraminbehandlung konnte in dieser Untersuchung bestätigt werden, so daß sie sich an Berichte von *Blacket* (2), *Younger* (29) und *Weizel* (28) anschließen kann. Sie steht somit im Gegensatz zu den Beobachtungen von *Bressler* (3) und *Sondergaard* (27), die keine Gewichtsverluste bei Colestyraminbehandlung feststellen konnten.

Auf den Kohlenhydratstoffwechsel scheint Colestyramin keinen Einfluß zu nehmen.

Die stark senkende Wirkung auf den Cholesterinspiegel ist in sehr vielen Arbeiten beobachtet worden 1–5, 7–9, 12–15, 24, 28, 30). In der vorliegenden Untersuchungsreihe konnte dieser Einfluß bestätigt werden. Die mittlere Abnahme des Serumcholesteringehalts in Gruppe A, die sich auf die ersten vier Wochen der Behandlungszeit bezieht, ist zu dem der Gruppe B signifikant auf dem 5% Niveau verschieden, Gruppe C zu Gruppe B jedoch nicht. Es ist zu diskutieren, ob eine freie Kost den Cholesterinverlust kompensieren kann. Im Tierversuch haben *Hashim* und *Van Itallie* eine 20 bis 50%ige Abnahme des Cholesterinspiegels und *Fuson* eine 43%ige Abnahme bei Hunden festgestellt, die mit einer reichhaltigen Fett- und Cholesterinkost gefüttert wurden (29). Unterstellt man, daß diese tierexperimentelle Erfahrung auch auf den menschlichen Organismus zu übertragen ist, so muß die geringe Abnahme des Cholesterinspiegels in der Gruppe C wohl mit einer nachlässigen Einnahme oder einer noch zu geringen Dosierung des Mittels erklärt werden. Weniger klar erkennbar ist die Wirkung von Colestyramin auf die Gesamtlipide des Serums. Die Skala der Werte reicht von einer Zunahme um 380 mg% bis zu einer Abnahme von 320 mg%. Dieses Bild spiegeln auch Beobachtungen in der Literatur wieder. *Bressler* (3), *Roe* (23) und *Jones* (15) berichten von einer Senkung der Gesamtlipide, während *Howard* (14) und *Fallon* (7) individuelle Schwankungen fanden. *Weizel* (28) stellte bei seinen Patienten einen Anstieg fest. Er versucht mit diesem Befund die Theorie zu stützen, daß ein Anstieg von Plasma-Triglyceriden (TG) von einem Anstieg der endogenen Lipoproteide sehr niedriger Dichte (VLD-LP) hervorgerufen wird, welcher wiederum auf folgendem Mechanismus beruht: Eine vermehrte Lebersynthese von Lipoproteiden sehr niedriger Dichte (VLD-LP) steht in Verbindung mit einer verringerten Lipoprotein-Formation niedriger Dichte (LD-LP), die durch die fehlende

Verwendungsbereitschaft von Cholesterin während der Colestyraminbehandlung hervorgerufen wird. Die vorliegenden Ergebnisse können wegen der erheblichen Streuung jedoch nur sehr bedingt zur Stützung dieser Theorie beitragen.

Die oft diskutierte Malabsorption von Fetten, die sich bei einer Colestyramintherapie mit höheren Dosen einstellen soll, konnte bei keinem der zwanzig behandelten Patienten festgestellt werden. *Hashim* (11) beobachtete bei zwei Patienten, die 10–16 Tage lang mit 30 g/die Colestyramin behandelt wurden, eine Steatorrhoe, die er auf die fehlende Emulgierung der Fette (verursacht durch die vom Anionenaustauscher weggefangenen Gallensalze) zurückführt. In der Zeit nach 1960 wurde immer wieder von Fettstühlen bei der Colestyraminbehandlung berichtet (7, 14, 23, 24). *Sickinger* (25) kommt aufgrund seiner längeren Erfahrung mit Colestyramin zur Auffassung, daß bei Normalpersonen keine nennenswerte Steatorrhoe bei einer Dosierung von 25 g/die auftrete, wohl aber bei 30 g/die (24). Die vorliegende Untersuchung zeigt, daß die Dosierungsgrenze offenbar höher liegt. Sechs Patienten wurden über 12–30 Wochen mit 40 g/die behandelt, und bei keinem trat eine Steatorrhoe auf. Auch *Casdorph* (6) und *Bressler* (3) berichten von keiner Beeinträchtigung der Fettabsorption.

Colestyramin könnte aufgrund seines Wirkungsmechanismus zu Malabsorptionerscheinungen von fettlöslichen Vitaminen führen. Eine gestörte oder unterbundene Aufnahme von Vitamin K kann theoretisch eine verlängerte Prothrombinzeit hervorrufen. Diese Überlegung hat die „PHYSICIAN'S DESK REFERENCE“ veranlaßt, bei Colestyramin-Langzeittherapie eine Vitamin K Substitution in wasserlöslicher Form zu empfehlen (6). *Gros* (10) glaubt durch die Beobachtung eines Falles, bei dem nach dreiwöchiger Colestyraminbehandlung (12 g/die) eine Hypoprothrombinämie festzustellen war, behaupten zu können, daß dieses Kunstharz eine Gerinnungsstörung über den Weg einer Malabsorption von Vitamin K hervorrufe. *Casdorph* (6) weist aber aufgrund seiner zehnjährigen Erfahrung mit Colestyramin die Behauptung von *Gros* zurück. Auch in der vorliegenden Untersuchung, in der kein Patient Vitamin K substituiert bekam, war bei keinem der mit Colestyramin behandelten Probanden (bis zu 40 g/die) über eine 10–40wöchige Therapiedauer eine Änderung im Prothrombinindex zu beobachten. Eine Beeinträchtigung des Prothrombinindex durch Colestyramin infolge einer verminderten Vitamin K Re-

sorption kann also aufgrund dieser langen Beobachtungszeit ausgeschlossen werden. *Bressler* (3) und *Gherondache* (9) weisen auf ähnliche Befunde hin.

Die gleichbleibenden Werte des Elektrolythaushaltes zeigen, daß Colestyramin die Resorption von Elektrolyten offenbar nicht beeinflußt.

Die häufigen histologischen Befunde einer Leberepithelverfettung bei den in dieser Untersuchung erfaßten Übergewichtigen konnten nur in drei Fällen durch Colestyraminbehandlung im Sinne einer Verringerung des Fettgehaltes in den Leberzellen beeinflußt werden. Die Zahl ist aber zu gering, um daraus Schlußfolgerungen ziehen zu lassen.

Ein Einfluß auf die Dünndarmschleimhaut konnte weder bei Patienten mit einer Behandlungsdauer bis zu 43 Wochen bei einer Dosierung von 28 g/die noch bei Patienten mit einer Behandlungsdauer bis zu 25 Wochen bei einer Dosierung von 40 g/die beobachtet werden.

Eine Änderung in der Magensekretion tritt bei der Colestyraminbehandlung nicht auf.

Schwerwiegender sind, wie auch an anderen Stellen erwähnt wird (6, 7, 9, 12, 15), der schlechte Geschmack und die subjektiven Beschwerden, die bei der Behandlung auftreten können. Bei vier Patienten waren trotz einschleichender Dosierung Brechreiz, Völlegefühl und Obstipation so stark ausgeprägt, daß bei ihnen Colestyramin nach kurzer Zeit, d. h. nach den ersten vier Wochen, abgesetzt werden mußte. *Fuson* (8) und *Fallon* (7) berichten ähnliches. Die auffälligste Nebenwirkung einer Obstipation konnte, wie auch *Hashim* (12) bemerkte, bei leichteren Formen durch schlackenreiche Kost und unter Verwendung von Obstsaften reguliert werden. Diese Nebenwirkungen beeinträchtigen die Anwendungsmöglichkeit von Colestyramin zur Therapie der Fett-sucht, zumal die Dosierung recht hoch sein muß, um die angestrebte Gewichtsreduzierung zu erzielen.

Literatur

- 1 *Bergen, S. S., T. B. van Itallie, D. Tennent, W. H. Sebrell*: Effect of an anion exchange resin on cholesterol level in man. *Proc. Soc. exp. Biol.* 102 (1959), 676 (N. Y.)
- 2 *Blacket, R. B., J. Woodhill, W. D. Brown*: The effect of cholestyramine (MK 135) on the serum cholesterol level in man. *Med. J. Aust.* 2 (1964) 15
- 3 *Bresser, R., J. Nowlin, M. D. Bogdonoff*: Treatment of hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia by anion exchange resin. *Sth. med. J.* 59 (1966) 1097 (Bgham., Ala.)
- 4 *Casdorph, H. R.*: The biologic consequences of hypercholesteremia in man and its treatment. *Angiology* 18 (1967) 88
- 5 *Casdorph, H. R.*: Hypercholesterinemia, treatment with cholestyramine, a bile acid sequestering resin. *Calif. Med.* 106 (1967) 293

- 6 Casdorph, H. R.: Safe uses of cholestyramine. *Ann. Intern. Med.* 72 (1970) 759
- 7 Fallon, H. J., Woods, J. W.: Responses of hyperlipoproteinemia to cholestyramine resin. *J. Am. Med. Ass.* 204 (1968) 1161
- 8 Fuson, R. L., R. E. Whalen, D. B. Hackel: Prevention of experimental and clinical hyperlipemia and atherosclerosis with cholestyramine. *Surg. Forum* 18 (1967) 354
- 9 Gherondache, C. N., G. P. Pincus: Metabolic changes induced in elderly patients with a cholesterol lowering resin, cholestyramine. *Metabolism* 13 (1964) 1462
- 10 Gross, L. L., M. Brodman: Hypoprothrombinemia and hemorrhage associated with cholestyramine therapie. *Ann. intern. Med.* 72 (1970) 95
- 11 Hashim, S. A., S. S. Bergen, T. B. van Itallie, jr.: Experimental steatorrhea induced in man by bile acid sequestrant. *Proc. Soc. exp. Biol.* 106 (1961) 173 (N. Y.)
- 12 Hashim, S. A., T. B. van Itallie: Cholestyramine resin therapie for hypercholesterinemia. *J. Am. Med. Ass.* 192 (1965) 289
- 13 Holub, K.: Das Lösungsvermögen der während Colestyraminmedikation sezernierten Galle für menschliche und aus reinem Cholesterin hergestellte Konkreme. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* 325 (1969) 584
- 14 Howard, R. P., O. J. Brusco, R. H. Furman: Effect of cholestyramine administration on serum lipids and on nitrogen balance in familial hypercholesterolemia. *J. Lab. clin. Med.* 68 (1966) 12
- 15 Jones, R. J., L. Dobrilovic: Lipoprotein lipid alterations with cholestyramine administration. *J. Lab. clin. Med.* 75 (1970) 953
- 16 Ries, W.: Fettsucht. Ambrosius Barth, Leipzig (1970)
- 17 Ries, W.: Fettsucht. Ambrosius Barth, Leipzig (1970) S. 44
- 18 Ries, W.: Fettsucht. Ambrosius Barth, Leipzig (1970) S. 46
- 19 Ries, W.: Fettsucht. Ambrosius Barth, Leipzig (1970) S. 64
- 20 Ries, W.: Fettsucht. Ambrosius Barth, Leipzig (1970) S. 515
- 21 Ries, W.: Fettsucht. Ambrosius Barth, Leipzig (1970) S. 70
- 22 Ries, W.: Fettsucht. Ambrosius Barth, Leipzig (1970) S. 70
- 23 Roe, D. A., M. D. Ithaca: Essential hyperlipemia with xanthomatosis. Effects of cholestyramine and clofibrate. *Arch. Derm.* 97 (1968) 436
- 24 Sickinger, K.: Behandlung der chologischen Diarrhoe und Steatorrhoe des enteralen Gallensäureverlustsyndroms mit Colestyramin und mittelkettigen Triglyceriden. *Dtsch. med. Wschr.* 94 (1969) 1151
- 25 Sickinger, K.: Klinik und Therapie des enteralen Gallensäureverlustsyndroms: „Chologene Diarrhoe und Steatorrhoe nach Ileumsresektion bzw. Ausschaltung“. *Med. et Hyg.* 27 (1969) 93
- 26 Siegenthaler, W.: Klinische Pathologie. Thieme, Stuttgart (1970) S. 227
- 27 Søndergaard, E., J. Prange, H. Dam: Alimentary production of gallstones in hamsters. 22. The influence of a non absorbale bile acid binding resin, cholestyramine, on formation of gallstones in hamsters. *Z. Ernährungswiss.* 9 (1969) 174
- 28 Weizel, A., D. L. Estrich, S. D. Splitter, V. Pomery, L. W. Kinsell: Cholestyramine effect on plasma triglycerides in normolipidemic patients. *Proc. Soc. exp. Biol.* 130 (1967) 149 (N. Y.)
- 29 Younger, R. K., B. A. Wilson, H. Butts, W. Scott Jr.: Effects of an anion exchange resin, cholestyramine, on atherogenesis in rhesus monkeys. *Amer. Surg.* 35 (1969) 886
- 30 Zanetti, M., D. Tennent: Hormonal hypercholesterolemia in the dog: Influence of niaci, niacinamide, benzmalecene and cholestyramine resin. *Proc. Soc. exp. Biol.* 112 (1963) 991 (N. Y.)

Prof. Dr. G. Berg, U. Gandela
 Medizinische Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
 8520 Erlangen, Krankenhausstr. 12

Lebenslauf

Ich, Ulrich Gandela, wurde als drittes Kind des Studiendirektors i.R. Johannes Gandela und seiner Ehefrau Ilse, geborene Schulz, am 30. April 1947 in Bamberg geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule trat ich in das humanistische Franz-Ludwig-Gymnasium zu Bamberg ein, an dem ich im Juli 1966 das Abitur absolvierte.

Als ich im WS 1966/67 nicht zum Medizinstudium zugelassen wurde, immatrikulierte ich mich an der naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Erlangen. Im April 1967 wurde ich zum Wehrdienst eingezogen, aus dem ich aber bereits im Mai 1967 wieder entlassen wurde, weil meine Bewerbung zum Medizinstudium für das SS 1967 Erfolg hatte. Im darauffolgenden Wintersemester legte ich das Vorphysikum ab und konnte den vorklinischen Teil meines Studiums mit dem Physikum am 5. August 1969 beenden.

Die klinischen Semester beendete ich im Sommersemester 1972 und absolvierte das Staatsexamen im Winter 1972/73 erfolgreich.

